

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備審査報告（特許協力条約第二章）

（法第 12 条、法施行規則第 56 条）
〔PCT36 条及び PCT 規則 70〕

REC'D 30 JUN 2005
REC'D 30 JUN 2005

WIPO

PCT

| | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------|
| 出願人又は代理人 の登録記号 T-531 | 今後の手続きについては、様式 PCT/IPEA/416 を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP2004/011006 | 国際出願日 (日.月.年) 27.07.2004 | 優先日 (日.月.年) 28.07.2003 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C08G81/00 // C08L71/00, A61F2/30, A61L27/00, A61K47/00 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 帝人株式会社 | | |

1. この報告書は、PCT35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第 57 条 (PCT36 条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

3. この報告には次の附属物件も添付されている。

a. 附属書類は全部で 4 ページである。

指定されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (PCT 規則 70.16 及び実施細則第 607 号参照)

第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b. 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関するデータベースを含む。 (実施細則第 802 号参照)

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

第 I 欄 国際予備審査報告の基礎
 第 II 欄 優先権
 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 第 IV 欄 発明の單一性の欠如
 第 V 欄 PCT35 条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 第 VI 欄 ある種の引用文献
 第 VII 欄 国際出願の不備
 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

| | | |
|---|------------------------------|----------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 24.02.2005 | 国際予備審査報告を作成した日 17.06.2005 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 天野 宏樹 | 4 J 9272 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3457 | | |

様式 PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

BEST AVAILABLE COPY

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

この報告は、_____語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査

PCT規則12.4にいう国際公開

PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第6条（PCT第14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

出願時の国際出願書類

明細書

第 1-3, 7-10 ページ、出願時に提出されたもの
第 5, 6 ページ*、28.02.2005 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 4 ページ*、01.06.2005 付けて国際予備審査機関が受理したもの

請求の範囲

第 2 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT第19条の規定に基づき補正されたもの
第 1 項*、01.06.2005 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、付けて国際予備審査機関が受理したもの

図面

第 1-5 ページ/図、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、付けて国際予備審査機関が受理したもの

配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. 補正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 _____ ページ
 請求の範囲 第 _____ 項
 図面 第 _____ ページ/図
 配列表（具体的に記載すること） _____
 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること） _____

4. この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c)）

明細書 第 _____ ページ
 請求の範囲 第 _____ 項
 図面 第 _____ ページ/図
 配列表（具体的に記載すること） _____
 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること） _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|-----------------|-------|------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | 1, 2 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 進歩性 (I S) | 請求の範囲 | 1, 2 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 産業上の利用可能性 (I A) | 請求の範囲 | 1, 2 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : JP 07-278203 A (コラーゲン・コードレイション)
1995. 10. 24

文献2 : Daniel Cohn, Alejandro Sosnik, Avraham Levy,
"Improved reverse thermo-responsive polymeric systems"
Biomaterials, vol. 24, 2003, p. 3707-3714 (Elsevier Science Ltd.)

文献3 : Byeongmoon Jeong, Sung Wan Kim, You Han Bae,
"Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels"
Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 54, 2002, p. 37-51 (Elsevier Science B. V.)

請求項1, 2は、国際調査報告で引用した文献に対して、新規性及び進歩性を有する。

国際調査報告で引用した文献1には、親水性合成ポリマーと化学的に結合したグリコサミノグリカンまたはその誘導体を包含する、生体適合性の生物学的に不活性な結合体が記載されている。そして、前記グリコサミノグリカンとしてはヒアルロン酸が例示され、前記親水性合成ポリマーの主鎖としてはポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロシクポリマー等が例示され、前記親水性合成ポリマーの反応性末端を一官能性とすることも例示されている。

しかし、文献1に具体的に開示されているヒアルロン酸誘導体（反応スキーム5及び6）は、ヒアルロン酸のアミノ基に前記親水性合成ポリマーの残基が結合した化学構造を有しているものだけであり、本願の請求項1に記載された式（1）中の置換基R1の位置にポリエーテル残基が結合した化学構造は文献1には記載も示唆もされていない。また、文献1におけるポリエーテル鎖は親水性であると特定されているのに対して、本願の請求項1記載のポリプロピレングリコールは疎水性である（必要であれば、出願人が提示した上記追加文献2, 3を参照。）ことから、本出願のポリプロピレングリコール残基を用いる発明については、この親水性/疎水性の観点からも明らかに文献1の範疇から外れるものである。

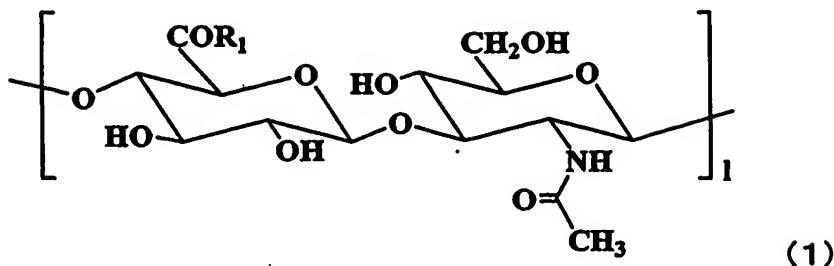
補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の統合

そして、文献1と本出願に係る発明との間のこれらの相違は、28.02.2005付けで国際予備審査機関に提出された実験報告書で、文献1記載のヒアルロン酸誘導体が温度に応答してハイドロゲルを形成することがないことが示されたことにより重ねて裏付けられたところである。

以上のとおり、本出願の請求項1、2に係る発明は新規且つ非自明のものであり、生体吸収性及び生体親和性に優れ、温度に応答してハイドロゲルを形成するという特性を生かして再生医療の分野等で有利に利用可能なものである。



$R_1 = OH, OM$ (M はアルカリ金属)、ポリプロピレングリコールまたはポリ(プロピレングリコール)およびポリ(エチレングリコール)からなる共重合体であるポリアルキレンオキシド誘導体残基。また I は300~30,000までの整数である。

5

ヒアルロン酸のカルボキシル基100当量ポリアルキレンオキシド誘導体残基の含有量が5~100当量であるハイドロゲル。

図面の簡単な説明

図1は、ジェファーミン(登録商標)XTJ-507をヒアルロン酸のカルボキシル基100当量に対しヒアルロン10当量導入した化合物の相転移挙動図。

図2は、ジェファーミン(登録商標)XTJ-507をヒアルロン酸のカルボキシル基10当量に対しヒアルロン50当量導入した化合物の相転移挙動図。

図3は、ジェファーミン(登録商標)XTJ-507をヒアルロン酸のカルボキシル基100当量に対しヒアルロン100当量導入した化合物の相転移挙動図。

図4は、ヒアルロン酸ナトリウムの相転移挙動図。

図5は、ヒアルロン酸プロピルエステルの相転移挙動図。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。なお、これらの実施例等および説明は本発明を

例示するものであり、本発明の範囲を制限するものではない。本発明の趣旨に合致

する限り他の実施の形態も本発明の範疇に属し得ることは言うまでもない。

本発明で使用されているヒアルロン酸は、動物組織から抽出したもの、または発酵法で製造したものどちらでも使用できる。発酵法で使用する菌株はストレプトコッカス属のヒアルロン酸生産能を有する微生物であり、ストレプトコッカス・エクイFM-10

0(特開昭63—123392号公報)、ストレプトコッカス・エクイFM—300(特開平2—234689号公報)が挙げられる。これらの変異株を用いて培養、精製されたものを用いる。またヒアルロン酸の分子量は、約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ のものが好ましい。なお本発明でいうヒアルロン酸は、そのアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムの塩をも包含する。

本発明で使用されているポリアルキレンオキシドは、1)ポリプロピレングリコール、あるいは2)ポリ(プロピレングリコール)およびポリ(エチレングリコール)からなる共重合体である。

上記のポリアルキレンオキシド誘導体の分子量は、200～6,000のものが好ましい。200以下であるとヒアルロン酸との反応生成物が温度応答性を示さない。また、6,000以上であると沈殿物が生じハイドロゲルを形成しない。

ポリ(プロピレングリコール)およびポリ(エチレングリコール)からなる共重合体としては、ポリ(プロピレングリコール)／ポリ(エチレングリコール)の共重合比が1／99～99.9／0.1のものが好ましい。さらに好ましくは20／80～99.9／0.1のものが好ましい。この範囲外であるとヒアルロン酸との反応生成物は温度応答性を示さない。

ポリアルキレンオキシド誘導体の含有量は、ヒアルロン酸のカルボキシル基100当量に対し5～100当量が好ましい。5当量以下であるとヒアルロン酸との反応生成物は温度応答性を示さない。

ヒアルロン酸とポリアルキレンオキシド誘導体の典型的な反応方法は、以下の2通りが挙げられる。

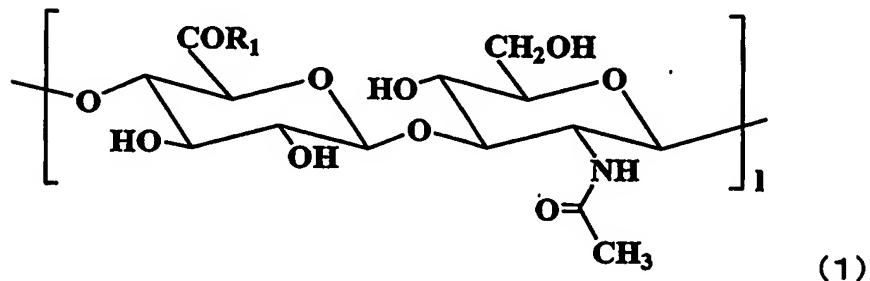
(I) アミド結合

ヒアルロン酸ナトリムをテトラヒドロフラン／水 混合溶媒に溶解し、1-アミノポリアルキレンオキシドを加える。0.1M HCl／0.1M NaOHを添加しpH 6.8に調整した後、1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodi-imide(EDC)、1-hydroxybenzotriazole(HOBt)を添加する。終夜攪拌後、透析により精製。

請求の範囲

1. (補正後) 下記一般式(1)で表されるヒアルロン酸及びポリアルキレンオキシド誘導体からなる化合物であって、

5



$R_1: OH, OM$ (M はアルカリ金属)、ポリプロピレングリコールまたはポリ(プロピレン

10 グリコール)およびポリ(エチレングリコール)からなる共重合体であるポリアルキレン

オキシド誘導体残基。または300~30,000までの整数である。)

ヒアルロン酸のカルボキシル基100当量に対し、 R_1 の内のポリアルキレンオキシド誘導体残基を5~100当量含有する化合物。

15 2. 請求項1記載の化合物からなるハイドロゲル。